



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 55 387.4

Anmeldetag: 28. November 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue Tiotropium-haltige Pulverformulierung für die
Inhalation

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, likely belonging to the official representing the German Patent and Trademark Office.

Wallner

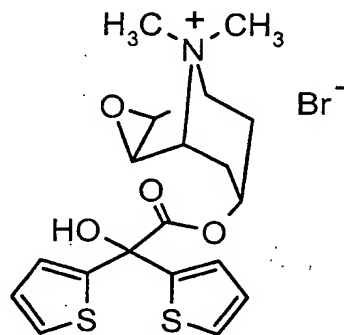
NEUE TIOTROPIUM-HALTIGE PULVERFORMULIERUNG FÜR DIE INHALATION

- Die Erfindung betrifft Tiotropium enthaltende pulverförmige Zubereitungen für die
5 Inhalation, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung
von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive
Lungenerkrankung) und Asthma.

10

Hintergrund der Erfindung

Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und
weist die folgende chemische Struktur auf:



- 15 Tiotropiumbromid stellt ein hoch wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender
Wirkdauer dar, welches zur Therapie von Atemwegserkrankungen, insbesondere von
COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
und Asthma Verwendung finden kann. Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu
verstehen.

20

Bei der Behandlung vorstehender Erkrankungen bietet sich die inhalative Applikation des
Wirkstoffs an. Neben der inhalativen Applikation von broncholytisch wirksamen
Verbindungen in Form von Dosieraerosolen und Lösungen zur Inhalation kommt der
Applikation von wirkstoffhaltigen Inhalationspulvern besondere Bedeutung zu.

25

Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur
Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs
erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den

Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Aufgrund des hohen Anteils an Hilfsstoff werden die Eigenschaften des Inhalationspulvers maßgeblich durch die Wahl des Hilfsstoffs beeinflusst. Bei der Wahl des Hilfsstoffs kommt dessen Korngröße eine besondere Bedeutung zu. Je feiner der Hilfsstoff desto schlechter sind in der Regel dessen Fließeigenschaften. Gute Fließeigenschaften sind allerdings Voraussetzung für eine hohe Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung und Abteilung der einzelnen Präparatedosen, wie etwa bei der Herstellung von Kapseln (Inhaletten) zur Pulverinhalation oder der Dosierung eines Einzelhubes durch den Patienten vor der Anwendung eines Mehrdosisinhalators. Des weiteren ist die Korngröße des Hilfsstoffs von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich ferner gezeigt, daß die Korngröße des Hilfsstoffs starken Einfluß auf den ausgebrachten inhalierbaren Wirkstoffanteil des Inhalationspulvers hat. Unter inhalierbarem bzw. inhalierfähigem Wirkstoffanteil werden die Teilchen des Inhalationspulvers verstanden, die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die hierzu erforderliche Teilchengröße liegt zwischen 1 und 10µm, vorzugsweise unter 6 µm.

Es ist Aufgabe der Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver bereitzustellen, welches bei guter Dosiergenauigkeit (betreffend die pro Kapsel herstellerseitig abgefüllte Menge an Wirkstoff und Pulvermischung wie auch die pro Kapsel durch den Inhalationsvorgang ausgebrachte und lungengängige Wirkstoffmenge) und geringer chargenweisen Variabilität die Applikation des Wirkstoffs mit hohem inhalierfähigem Anteil erlaubt. Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver bereitzustellen, welches ein gutes Entleerungsverhalten der Kapseln gewährleistet, sollte es z.B. mittels eines Inhalators, wie er beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben wird, am Patienten oder in vitro über einen Impaktor oder Impinger zur Anwendung gelangen.

Daß Tiotropium, insbesondere Tiotropiumbromid, bereits in sehr geringen Dosen eine hohe therapeutische Wirksamkeit aufweist, stellt weitere Anforderungen an ein mit hoher Dosiergenauigkeit einzusetzendes Inhalationspulver. Aufgrund der geringen, zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderlichen Konzentration des Wirkstoffs im Inhalationspulver, muß ein hohes Maß an Homogenität der Pulvermischung und eine geringe Schwankung im Dispergierverhalten von Pulverkapsel- zu Pulverkapselcharge gewährleistet werden. Die Homogenität der Pulvermischung wie auch gering schwankende

Dispergiereigenschaften tragen entscheidend dazu bei, daß die Freisetzung des inhalierfähigen Anteils des Wirkstoffs reproduzierbar in gleichbleibend hohen Mengen und somit möglichst geringer Variabilität erfolgt.

- 5 Dementsprechend ist es ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Tiotropium-haltiges Inhalationspulver bereitzustellen, welches durch eine hohes Maß an Homogenität und Gleichförmigkeit der Dispergierbarkeit gekennzeichnet ist. Ferner zielt die vorliegende Erfindung auf die Bereitstellung eines Inhalationspulvers, welches die Applikation des inhalierfähigen Wirkstoffanteils bei möglichst geringer Variabilität erlaubt.

10

Tiotropium-haltige Inhalationspulver, die den vorstehend genannten Aufgaben gerecht werden, sind beispielsweise aus der WO 02/30389 bekannt. Diese Inhalationspulver sind im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, daß sie neben dem Wirkstoff Tiotropium in Form eines der von Tiotropium gebildeten pharmakologisch verträglichen Salze einen
15 Hilfsstoff enthalten, der durch Mischung von feineren Hilfsstofffraktionen mit gröberen Hilfsstofffraktionen erhalten wird. Zur Darstellung dieser aus der WO 02/30389 bekannten Inhalationspulver sind allerdings technisch aufwendige Herstell- bzw. Mischverfahren erforderlich. Es ist daher eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Inhalationspulver bereitzustellen, die nicht nur die vorstehend genannten Aufgaben lösen,
20 sondern ferner durch eine einfachere technische Darstellungsweise gewonnen werden können.

- Wenn auch nicht ausschließlich, so aber doch insbesondere bei der Applikation von Inhalationspulvern mittels pulver-haltiger Kapseln, spielt das Entleerungsverhalten aus dem Pulverreservoir (das Behältnis, aus dem heraus das Wirkstoff-haltige
25 Inhalationspulver zur inhalativen Applikation freigesetzt wird) eine bedeutsame Rolle. Wird die Pulverformulierung aus dem Pulverreservoir aufgrund eines nur geringen bzw. schlechten Entleerungsverhaltens nur in geringem Maße freigesetzt, bleiben bedeutsame Mengen des wirkstoffhaltigen Inhalationspulvers im Pulverreservoir (z.B. der Kapsel)
30 zurück und können durch den Patienten nicht therapeutisch nutzbar gemacht werden. Dies hat zur Konsequenz, daß die Dosierung des Wirkstoffs in der Pulvermischung erhöht werden muß, damit die ausgebrachte Wirkstoffmenge zur Erzielung des therapeutisch gewünschten Effekts ausreichend hoch ist.

Vor diesem Hintergrund ist es eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Inhalationspulver bereitzustellen, welches ferner durch ein sehr gutes Entleerungsverhalten gekennzeichnet ist.

5 Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannten Aufgaben durch die nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen pulverförmigen Zubereitungen für die Inhalation (Inhalationspulver) gelöst werden.

10 Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf Inhalationspulver enthaltend 0,001 bis 3% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 10 - 50 µm, einen 10%-Feinanteil von 0,5 bis 6 µm sowie eine spezifischen Oberfläche von 0,1 bis 2 m²/g aufweist.

15 Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50 % - Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. Analog ist unter dem 10 % - Feinanteil im hier verwendeten Sinne der 10 % - Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen
20 Volumenverteilung zu verstehen.

Unter spezifischer Oberfläche wird im Sinne der Erfindung die massenspezifische Pulveroberfläche verstanden, berechnet aus der N₂-Absorptions-Isotherme, die bei dem
25 Kochpunkt von flüssigem Stickstoff beobachtet wird (Methode von Brunauer, Emmett und Teller).

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,01 bis 2% Tiotropium enthalten. Besonders bevorzugte Inhalationspulver enthalten Tiotropium in einer Menge von etwa 0,03 bis 1%, bevorzugt 0,05 bis 0,6%, besonders bevorzugt 0,06 bis 0,3%.

30 Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind schließlich Inhalationspulver, die etwa 0,08 bis 0,22 % Tiotropium enthalten.

Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung der Begriff Wirkstoff verwendet, so ist dies als Bezugnahme auf
35 Tiotropium in Kombination mit einem entsprechenden Gegenion zu verstehen. Als

Gegenion (Anion) kommen bevorzugt Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat oder para-Toluolsulfonat in Betracht. Von diesen Anionen ist das Bromid bevorzugt.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhalationspulver, die zwischen 0,0012 bis 3,6%, bevorzugt 0,012 bis 2,4% Tiotropiumbromid enthalten.

- 5 Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, etwa 0,036 bis 1,2%, bevorzugt 0,06 bis 0,72%, besonders bevorzugt 0,072 bis 0,36% Tiotropiumbromid enthalten. Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Inhalationspulver, die etwa 0,096 bis 0,264% Tiotropiumbromid enthalten.

- 10 Das in den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern bevorzugt enthaltene Tiotropiumbromid kann bei der Kristallisation Lösungsmittelmoleküle mit einschließen. Bevorzugt werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tiotropium-haltigen Inhalationspulver die Hydrate des Tiotropiumbromids eingesetzt. Besonders bevorzugt wird dabei das aus der WO 02/30928 bekannte kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat
15 verwendet. Dieses kristalline Tiotropiumbromid-Monohydrat ist gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ bei einer Heizrate von 10K/min . Ferner ist es dadurch gekennzeichnet daß es im IR-Spektrum unter anderem bei den Wellenzahlen 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 und 720 cm^{-1} Banden aufweist. Schließlich weist dieses kristalline Tiotropiumbromid-
20 monohydrat, wie mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt, eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen auf: $a = 18.0774\text{ \AA}$, $b = 11.9711\text{ \AA}$, $c = 9.9321\text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96\text{ \AA}^3$.

- Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhalationspulver, die zwischen 0,0013 bis 3,75%, bevorzugt 0,0125 bis 2,5% Tiotropiumbromid-monohydrat
25 enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, die etwa 0,0375 bis 1,25%, bevorzugt 0,0625 bis 0,75%, besonders bevorzugt 0,075 bis 0,375% Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind schließlich Inhalationspulver, die etwa 0,1 bis 0,275 % Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten.

30

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent, soweit nichts Gegenteiliges spezifisch hervorgehoben wird.

In besonders bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfsstoff durch eine mittlere Teilchengröße von 12 bis 35 μm , besonders bevorzugt von 13 bis 30 μm gekennzeichnet. Ferner sind insbesondere solche Inhalationspulver besonders bevorzugt, in denen der 10%-Feinanteil etwa 1 bis 4 μm , bevorzugt etwa 1,5 bis 3 μm beträgt.

5

Erfindungsgemäß bevorzugt sind ferner solche Inhalationspulver, in denen der Hilfsstoff eine spezifische Oberfläche zwischen 0,2 und 1,5 m^2/g , bevorzugt zwischen 0,3 und 1,0 m^2/g besitzt.

10

Die Hilfsstoffe, die im Sinne der vorliegenden Erfindung zur Anwendung gelangen, werden durch geeignetes Mahlen und/oder Sieben nach gängigen, im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt. Insbesondere handelt es sich bei den erfindungsgemäß zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffen nicht um Hilfsstoffgemische, die durch Mischen von Hilfsstofffraktionen unterschiedlicher mittlerer Teilchengröße erhalten werden.

15

Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Inhaletten zur Anwendung gelangenden Inhalationspulver

Verwendung finden können seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und

20

Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit) oder auch Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat). Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt als Hilfsstoff Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat zur

25

Anwendung.

Für die erfindungsgemäßen Pulverformulierungen werden bevorzugt Hilfsstoffe hoher Kristallinität verwendet. Diese Kristallinität kann anhand der beim Lösen des Hilfsstoffs freiwerdenden Enthalpie (Lösungsenthalpie) beurteilt. Im Falle des erfindungsgemäß

30

besonders bevorzugt zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffs Lactosemonohydrat, wird vorzugsweise Lactose verwendet, die durch eine Lösungsenthalpie von $\geq 45 \text{ J/g}$, bevorzugt von $\geq 50 \text{ J/g}$, besonders bevorzugt von $\geq 52 \text{ J/g}$ gekennzeichnet ist.

35

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind entsprechend der der vorliegenden Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an

Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von < 8% , bevorzugt < 6% , besonders bevorzugt < 4%.

5 Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff und dem Wirkstoff unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren an. Hierbei sei beispielsweise auf die Offenbarung der WO 02/30390 verwiesen. Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind dementsprechend beispielsweise gemäß der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich. Bei den nachstehend
10 beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden.

Zunächst werden der Hilfsstoff und der Wirkstoff in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10
15 µm, vorzugsweise von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5 µm auf. Die Zugabe des Wirkstoffs und des Hilfsstoffs erfolgt vorzugsweise über ein Sieb oder einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird der Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei
20 diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Der Mischvorgang des Hilfsstoffs mit dem Wirkstoff kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

25 Sofern der in das oben beschriebene Verfahren eingesetzte Wirkstoff nicht bereits nach seiner chemischen Herstellung in einer kristallinen Form erhältlich ist, die vorstehend genannte Teilchengrößen aufweist, kann er durch Mahlen in die Teilchengrößen überführt werden, die den vorstehend genannten Parametern genügen (sogenanntes Mikronisieren).
30 Wird als Wirkstoff das erfindungsgemäß besonders bevorzugte kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt, welches durch die WO 02/30928 offenbart wird, hat sich zur Mikronisierung dieser kristallinen Wirkstoffmodifikation insbesondere die nachstehende Vorgehensweise bewährt. Zur Durchführung des Prozesses können gängige Mühlen zum Einsatz gelangen. Bevorzugt wird die Mikronisierung dabei unter
35 Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt, besonders bevorzugt unter Einsatz eines

- entsprechenden Inertgases, wie beispielsweise Stickstoff. Als besonders bevorzugt hat sich die Verwendung von Luftstrahlmühlen erwiesen, in denen die Zerkleinerung des Mahlguts durch Aufeinanderprallen der Partikel miteinander sowie Aufprall der Partikel auf die Wände des Mahlbehälters erfolgt. Als Mahlgas gelangt erfindungsgemäß bevorzugt
- 5 Stickstoff zur Anwendung. Das Mahlgut wird mittels des Mahlgases unter spezifischen Drücken (Mahldruck) gefördert. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird der Mahldruck üblicherweise auf einen Wert zwischen etwa 2 und etwa 8 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 7 bar, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6,5 bar eingestellt. Der Eintrag des Mahlgutes in die Luftstrahlmühle erfolgt mittels des
- 10 Speisegases unter spezifischen Drücken (Speisedruck). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich eine Speisedruck zwischen etwa 2 und etwa 8 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 7 bar, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6 bar bewährt. Als Speisegas gelangt vorzugsweise ebenfalls ein Inertgas, besonders bevorzugt ebenfalls Stickstoff zur Anwendung. Die Zufuhr des Mahlguts (kristallines Tiotropiumbromid-
- 15 monohydrat) kann dabei in einer Förderrate von etwa 5 - 35 g/min, vorzugsweise mit etwa 10-30 g/min erfolgen.
- Beispielsweise und ohne den Gegenstand der Erfindung darauf zu beschränken, hat sich als eine mögliche Ausführungsform einer Luftstrahlmühle das folgende Gerät bewährt: 2-Zoll Microniser mit Mahlring 0,8 mm-Bohrung, Firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street,
- 20 Hanover, MA 02239, USA. Unter Verwendung dieses Geräts wird der Mahlprozess vorzugsweise mit folgenden Mahlparametern durchgeführt:
Mahldruck: etwa 4,5 - 6,5 bar; Speisedruck: etwa 4,5 - 6,5 bar; Zufuhr des Mahlguts: etwa 17 - 21 g/min.
- Das so erhaltene Mahlgut wird anschließend unter den nachfolgend genannten spezifischen
- 25 Bedingungen weiterverarbeitet. Hierzu wird das Mikronisat bei einer Temperatur von 15 - 40 °C, vorzugsweise 20 - 35 °C, besonders bevorzugt bei 25 - 30 °C Wasserdampf einer relativen Feuchte von wenigstens 40% ausgesetzt. Vorzugsweise wird die Feuchte auf einen Wert von 50 - 95% r.F., bevorzugt auf 60 - 90 % r.F., besonders bevorzugt auf 70 - 80 % r.F. eingestellt.
- 30 Unter relativer Feuchte (r.F.) wird hier der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfs und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden. Vorzugsweise wird das aus vorstehend beschriebenem Mahlprozess erhältliche Mikronisat den oben genannten Raumbedingungen wenigstens über einen Zeitraum von 6 Stunden ausgesetzt. Bevorzugt wird das Mirkonisat den genannten Raumbedingungen allerdings für

etwa 12 bis etwa 48 Stunden, vorzugsweise etwa 18 bis etwa 36 Stunden, besonders bevorzugt etwa 20 bis etwa 28 Stunden ausgesetzt.

Das gemäß vorstehender Vorgehensweise erhältliche erfindungsgemäße Mikronisat des Tiotropiumbromids weist eine mittlere Teilchengröße von zwischen $1,0\text{ }\mu\text{m}$ und $3,5\text{ }\mu\text{m}$, bevorzugt zwischen $1,1\text{ }\mu\text{m}$ und $3,3\text{ }\mu\text{m}$, besonders bevorzugt zwischen $1,2\text{ }\mu\text{m}$ und $3,0\text{ }\mu\text{m}$ und $Q_{(5,8)}$ von größer 60%, bevorzugt größer 70 %, besonders bevorzugt größer 80% auf. Dabei bezeichnet der Kennwert $Q_{(5,8)}$ die Teilchenmenge der Partikel, die bezogen auf die Volumenverteilung der Partikel unterhalb von $5,8\text{ }\mu\text{m}$ liegt. Die Partikelgrößen wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels Laserbeugung (Fraunhoferbeugung) bestimmt. Detailliertere Angaben dazu sind den experimentellen Beschreibungen der Erfindung zu entnehmen.

Ebenso charakteristisch für das erfindungsgemäße Tiotropium-Mikronisat, das nach obigem Prozeß dargestellt wurde, sind spezifische Oberflächenwerte im Bereich zwischen $2\text{ m}^2/\text{g}$ und $5\text{ m}^2/\text{g}$, im besonderen Maße Werte zwischen $2,5\text{ m}^2/\text{g}$ und $4,5\text{ m}^2/\text{g}$ und in besonders herausragendem Maße zwischen $3,0\text{ m}^2/\text{g}$ und $4,0\text{ m}^2/\text{g}$.

Ein besonders bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die durch einen Gehalt an vorstehend beschriebenem Tiotropiumbromidmonohydrat-Mikronisat gekennzeichnet sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

Besonders bevorzugt werden die das erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltenden Kapseln mit einem Inhalator appliziert, wie er in Figur 1 dargestellt ist.

Dieser Inhalator ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufterinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma, dadurch gekennzeichnet, daß der vorstehend beschriebene, in Figur 1 dargestellte Inhalator zur Anwendung gelangt.

Für die Anwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mittels pulverhaltiger Kapseln werden besonders bevorzugt solche Kapseln verwendet, deren Material ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialien Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m³, bevorzugt von 940 - 980 kg/m³, besonders bevorzugt von etwa 960 - 970 kg/m³ (high-density Polyethylen) zur Anwendung.

Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im Stand der Technik bekannten Herstellverfahren verarbeitet werden. Bevorzugt im Sinne der Erfindung wird die spritzgusstechnische Verarbeitung der Kunststoffe. Besonders bevorzugt wird die Spritzgusstechnik unter Verzicht auf die Verwendung von Formtrennmitteln. Dieses Herstellverfahren ist wohldefiniert und durch eine besonders gute Reproduzierbarkeit gekennzeichnet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genanntes erfindungsgemäßes Inhalationspulver enthalten. Diese Kapseln können etwa 1 bis 20mg, bevorzugt etwa 3 bis 15, besonders bevorzugt etwa 4 bis 6mg Inhalationspulver enthalten.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder mehreren der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß
5 Figur 1.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen,
10 insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die Darstellung von befüllten Kapseln, die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten, erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren durch Befüllung der leeren Kapseln mit den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern.
15

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.
20

Ausgangsmaterialien

I) Hilfsstoff:

In den nachfolgenden Beispielen wird als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat verwendet.
25 Dieser kann beispielsweise von der Firma Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL unter der Produktbezeichnung *Lactochem Extra Fine Powder* bezogen werden. Die erfindungsgemäßen Spezifikationen für die Teilchengröße und die spezifische Oberfläche werden von dieser Lactosequalität erfüllt. Ferner weist diese Lactose die vorstehend genannten, für Lactose erfindungsgemäß bevorzugten Lösungsenthalpie-Werte auf.
30

II) Mikronisierung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:

Das gemäß der WO 02/30928 erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird mit einer Luftstrahlmühle vom Typ 2-Zoll Microniser mit Mahlring 0,8 mm-Bohrung, Firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA mikronisiert. Unter

Verwendung von Stickstoff als Mahlgas werden dabei beispielsweise die folgenden Mahlparameter eingestellt:

Mahlruck: 5,5 bar; Speisedruck: 5,5 bar;

Zufuhr (des kristallinen Monohydrats) bzw. Fließgeschwindigkeit: 19 g/min.

5

Das erhaltene Mahlgut wird anschließend auf Hordenblechen in einer Schichtdicke von etwa 1 cm ausgebreitet und für 24 - 24,5 Stunden den folgenden Klimabedingungen unterworfen:

Temperatur: 25 - 30 °C; Relative Feuchte: 70-80%.

10

Meßmethoden:

I) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropium Monohydrat, mikronisiert:

Messgerät und Einstellungen:

15 Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Messgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec

Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit
Saugtrichter, Sympatec

20 Probenmenge: 200 mg ± 150 mg

Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec

Frequenz d. Vibrationsrinne: bis 100 % ansteigend

Dauer der Probenzufuhr: 15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)

Brennweite: 100 mm (Messbereich: 0,9 - 175 µm)

25 Messzeit/Wartezeit: ca. 15 s (im Fall von 200 mg)

Zykluszeit: 20 ms

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28

Dispergiergas: Druckluft

Druck: 3 bar

30 Unterdruck: maximal

Auswertemodus: HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.

35 Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.

Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.

Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne so variiert, dass die Zufuhr der Probe möglichst kontinuierlich erfolgt. Die Produktmenge darf aber auch nicht
5 zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird.

II) Partikelgrößenbestimmung der Laktose:

Messgerät und Einstellungen

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen
10 des Herstellers.

Messgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec
Dispergiereinheit:	Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
15 Probenmenge:	200 mg \pm 100 mg
Produktzufuhr:	Vibrationsrinne Typ VIBRI , Sympatec
Frequenz d. Vibrationsrinne:	100 % ansteigend
Brennweite:	200 mm (Messbereich: 1,8 - 350 μ m)
Messzeit/Wartezeit:	ca. 10 s (im Falle von 200 mg)
20 Zykluszeit:	10 ms
Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
Dispergiergas:	Druckluft
Druck:	3 bar
Unterdruck:	maximal
25 Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird in die
30 Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne möglichst kontinuierlich auf 100 % gegen Ende der Messung gesteigert.

III) Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Tiotropiumbromid-Monohydrat, mikronisiert (1-Punkt-BET-Methode):

Prinzip

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoff/Heliumatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über die Änderung der thermischen Leitfähigkeit des Stickstoff/Heliumgemisches bestimmt und die Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff bestimmt. Über diesen Wert und die Probeneinwaage wird die spezifische Oberfläche berechnet.

Messgerät und Einstellungen

Messgerät:	Monosorb, Fa. Quantachrome
Ausheizgerät:	Monotektor, Fa. Quantachrome
15 Mess- und Trockengas:	Stickstoff (5.0) / Helium (4.6) 70/30, Fa. Messer Griesheim
Adsorbat:	Stickstoff 30%-ig in Helium
Kältemittel:	flüssiger Stickstoff
Messzelle:	mit Kapillarrohr, Fa. W. Pabisch GmbH&Co.KG
Kalibrierspritze;	1000 µl, Fa. Precision Sampling Corp.
20 Analysenwaage:	R 160 P, Fa. Satorius

Berechnung der spezifischen Oberfläche:

Die Messwerte werden vom Gerät in [m²] angezeigt und werden i.d.R. in [cm²/g] auf die Einwaage (Trockenmasse) umgerechnet:

25

$$A_{\text{spez}} = \frac{\text{MW} * 10000}{m_{\text{tr}}}$$

A_{spez} = spezifische Oberfläche [cm²/g]

MW = Messwert [m²]

m_{tr} = Trockenmasse [g]

10000 = Umrechnungsfaktor [cm²/m²]

IV) Bestimmung der spezifischen Oberfläche der Laktose (Mehrpunkt-BET-Methode):

Prinzip

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoffatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung

der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmoleküle auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über den Druckabfall im System bestimmt und die spezifische Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff und der Probeneinwaage berechnet.

5

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät und Einstellungen

- 10 Meßgerät Tri Star Multi Point BET, Fa. Micromeritics
Ausheizstation: VacPrep 061, Fa. Micromeritics
Ausheizen: ca. 12h / 40°C
Sample tube: ½ inch; use filler rod
Analysis Condition: 10 point BET surface 0,1 to 0,20 p/p0
15 Absolute P. tolerance: 5,0 mmHg
rel. P. tolerance: 5,0 %
Evacuation rate: 50,0 mmHg/sec.
Unvestticted evac f.: 10,0 mmHg
Evac. time: 0,1 hours
20 Free Space: Lower Dewar, time: 0,5 h
Equilibration interv.: 20 sec
Min. equil. delay: 600 sec
Adsorptive: Nitrogen

25 **V) Bestimmung der Lösungswärme der Laktose (Lösungsenthalpie) E_c:**

Die Bestimmung der Lösungsenthalpie erfolgt mittels eines Lösungskalorimeter 2225 *Precision Solution Calorimeter* der Fa. Thermometric .

Die Lösungswärme wird anhand der - infolge des Löseprozesses - auftretende Temperaturänderung und der aus der Basislinie berechneten systembedingten Temperaturänderung berechnet. Vor und nach dem Ampullenbruch wird jeweils eine elektrische Kalibrierung mit einem integrierten Heizwiderstand genau bekannter Leistung durchgeführt. Hierbei wird eine bekannte Wärmeleistung über einen festgelegten Zeitraum an das System abgegeben und der Temperatursprung ermittelt.

30

Messgerät und Einstellungen

- Lösungskalorimeter: 2225 Precision Solution Calorimeter,
Fa. Thermometric
- Reaktionszelle: 100 ml
- 5 Thermistorwiderstand: 30,0 k Ω (bei 25 °C)
- Rührergeschwindigkeit: 500 U/min
- Thermostat: Thermostat des 2277 Thermal Activity Monitor TAM, Fa.
Thermometric
- Temperatur: 25 °C \pm 0.0001 °C (über 24h)
- 10 Meßampullen: Crushing ampoules 1 ml, Fa. Thermometric
- Dichtung: Silikonstopfen und Bienenwachs, Fa. Thermometric
- Einwaage: 40 bis 50 mg
- Lösemittel: Wasser, chemisch rein
- Volumen Lösemittel: 100 ml
- 15 Badtemperatur: 25°C
- Temperaturauflösung: High
- Starttemperatur: -40mK (\pm 10mK) temperature-offset
- Interface: 2280-002 TAM accessory interface 50 Hz,
Fa. Thermometric
- 20 Software: SolCal V 1.1 für WINDOWS
- Auswertung: Automatische Auswertung mit Menüpunkt CALCULATION/
ANALYSE EXPERIMENT. (Dynamik der Basislinie ;
Kalibrierung nach dem Ampullenbruch).
- 25 Elektrische Kalibrierung:
Die elektrische Kalibrierung erfolgt während der Messung, einmal vor und einmal nach
dem Ampullenbruch. Zur Auswertung wird die Kalibrierung nach dem Ampullenbruch
herangezogen.
- 30 Wärmemenge: 2,5 J
- Heizleistung: 500 mW
- Heizdauer: 10 s
- Dauer der Basislinien: 5 min (vor und nach Heizen)

Darstellung der erfindungsgemäßen Pulverformulierungen:

I) Apparatives

5 Zur Herstellung der Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

Mischbehälter bzw. Pulvermischer: Turbulamischer 2 L, Typ 2C; Hersteller Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basel

10 Handsieb: 0,135 mm Maschenweite

Die Befüllung der leeren Inhalationskapseln mittels Tiotropium-haltigen Inhalationspulver kann händisch oder maschinell erfolgen. Es können nachstehende Geräte verwendet werden.

15

Kapselfüllmaschine:

MG2, Typ G100, Hersteller: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italien

Beispiel 1:

20

Pulvermischung :

Zur Herstellung der Pulvermischung werden 299,39 g Hilfsstoff und 0,61 g mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 300 g Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0,2 % (bezogen auf Tiotropium).

25

Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoff vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Tiotropiumbromid-monohydrat in Portionen von ca. 90-110 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs und des Wirkstoffs erfolgt in 7 bzw. 6 Schichten.

30

Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

35

Gemäß der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise können solche Inhalationspulver erhalten werden, die nach Befüllung der entsprechenden Kunststoffkapseln beispielsweise zu den nachstehenden Inhalationskapseln führen:

5 **Beispiel 2:**

Tiotropiumbromid-monohydrat: 0,0113 mg
Lactose Monohydrat*): 5,4887 mg
Polyethylen-Kapseln: 100,0 mg
Total: 105,5 mg

10 *) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße: 17,9 µm;
10%-Feinanteil: 2,3 µm;
spezifische Oberfläche: 0,61 m²/g;

15 **Beispiel 3:**

Tiotropiumbromid-monohydrat: 0,0113 mg
Lactose Monohydrat*): 5,4887 mg
Polyethylen-Kapseln: 100,0 mg
Total: 105,5 mg

20 *) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße: 18,5 µm;
10%-Feinanteil: 2,2 µm;
spezifische Oberfläche: 0,83 m²/g;

25 **Beispiel 4:**

Tiotropiumbromid-monohydrat: 0,0113 mg
Lactose Monohydrat*): 5,4887 mg
Polyethylen-Kapseln: 100,0 mg
Total: 105,5 mg

30 *) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße: 21,6 µm;
10%-Feinanteil: 2,5 µm;
spezifische Oberfläche: 0,59 m²/g;

Beispiel 5:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0113 mg
	Lactose Monohydrat*):	5,4887 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
5	Total:	105,5 mg

*.) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

	mittlere Teilchengröße:	16,0 µm;
	10%-Feinanteil:	2,0 µm;
10	spezifische Oberfläche:	0,79 m ² /g;

Beispiel 6:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat*):	5,4775 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
15	Total:	105,5 mg

*.) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

	mittlere Teilchengröße:	17,9 µm;
	10%-Feinanteil:	2,3 µm;
20	spezifische Oberfläche:	0,61 m ² /g;

Beispiel 7:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat*):	5,4775 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
25	Total:	105,5 mg

*.) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

	mittlere Teilchengröße:	18,5 µm;
	10%-Feinanteil:	2,2 µm;
30	spezifische Oberfläche:	0,83 m ² /g;

Beispiel 8:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat*):	5,4775 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
35	Total:	105,5 mg

*) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße:	21,6 µm;
10%-Feinanteil:	2,5 µm;
spezifische Oberfläche:	0,59 m ² /g;

5

Beispiel 9:

Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
Lactose Monohydrat*):	5,4775 mg
<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

10

*) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße:	16,0 µm;
10%-Feinanteil:	2,0 µm;
spezifische Oberfläche:	0,79 m ² /g;

15

Beispiel 10:

Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0056 mg
Lactose Monohydrat*):	5,4944 mg
<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

20

*) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße:	17,9 µm;
10%-Feinanteil:	2,3 µm;
spezifische Oberfläche:	0,61 m ² /g;

25

Beispiel 11:

Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0056 mg
Lactose Monohydrat*):	5,4944 mg
<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

30

*) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße:	18,5 µm;
10%-Feinanteil:	2,2 µm;
spezifische Oberfläche:	0,83 m ² /g;

35

Beispiel 12:

Tiotropiumbromid-monohydrat: 0,0056 mg

Lactose Monohydrat*): 5,4944 mg

Polyethylen-Kapseln: 100,0 mg

5 Total: 105,5 mg

*¹) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße: 21,6 µm;

10%-Feinanteil: 2,5 µm;

spezifische Oberfläche: 0,59 m²/g;

10

Beispiel 13:

Tiotropiumbromid-monohydrat: 0,0056 mg

Lactose Monohydrat*): 5,4944 mg

Polyethylen-Kapseln: 100,0 mg

15 Total: 105,5 mg

*¹) der Hilfsstoff ist durch die folgenden Parameter gekennzeichnet:

mittlere Teilchengröße: 16,0 µm;

10%-Feinanteil: 2,0 µm;

spezifische Oberfläche: 0,79 m²/g;

20

Patentansprüche

- 1) Inhalationspulver enthaltend 0,001 bis 3% Tiotropium im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 10 - 50 μm , einen 10%-Feinanteil von 0,5 bis 6 μm sowie eine spezifischen Oberfläche von 0,1 bis 2 m^2/g aufweist.
5
- 2) Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium in Form seines Chlorids, Bromids, Iodids, Methansulfonats oder para-Toluolsulfonats enthalten ist.
10
- 3) Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Monosaccharide, der Disaccharide, der Oligo- und Polysaccharide, der Polyalkohole oder auch der Salze.
15
- 4) Inhalationspulver nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Glucose, Arabinose, Lactose, Saccharose, Maltose und Trehalose, gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate.
20
- 5) Verwendung eines Inhalationspulvers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.
25
- 6) Kapsel enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
- 7) Kapsel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale aus synthetischem Kunststoff besteht.
30
- 8) Kapsel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmateriale ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat.

- 9) Kapsel nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie etwa 1 bis 20 mg des Inhalationspulvers nach einem der Ansprüche 1 bis 4 enthalten.
- 5 10) Inhalationskit bestehend aus einer Kapsel nach einem der Ansprüche 6 bis 9 und einem Inhalator, der zur Applikation von Inhalationspulvern aus pulverhaltigen Kapseln verwendet werden kann.
- 10 11) Inhalationskit nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhalator gekennzeichnet ist durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie
- 15 Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

Zusammenfassung

- Die Erfindung betrifft Tiotropium enthaltende pulverförmige Zubereitungen für die Inhalation, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines
- 5 Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

1/1

FIG. 1.

